

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 374 290

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 76 37925

(54) Procédé de préparation d'acyloxystéarates d'alkyle et application de ces composés en tant que supports dans le domaine pharmaceutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). C 07 C 69/66; A 61 K 47/00.

(22) Date de dépôt 16 décembre 1976, à 15 h 36 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 13-7-1978.

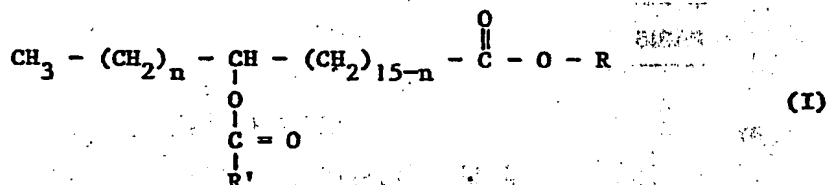
(71) Déposant : Société anonyme dite : STEARINERIES DUBOIS FILS, résidant en France.

(72) Invention de : Gérard Aubé et Daniel Defez.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont, 42, avenue du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparati n d'acyloxystéarates d'alkyle répondant à la formule générale (I) suivante :



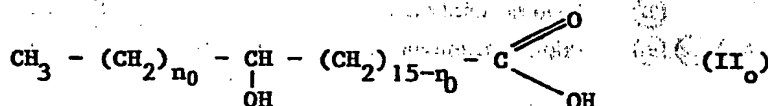
dans laquelle :

- 10 - R représente un groupe alkyle comportant de 6 à 15 atomes de carbone,
- R' représente un groupe alkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone, et
- n vaut 5, 6, 7 ou 8,

ainsi que l'application de ces composés en tant que support dans le domaine pharmaceutique.

- 15 On connaît un procédé de préparation d'acétoxystéarates d'éthyl-2' hexyle qui comprend la succession d'étapes suivante :

- estérification d'un acide hydroxystéarique de formule :



par l'alcool éthyl-2 hexylique, et

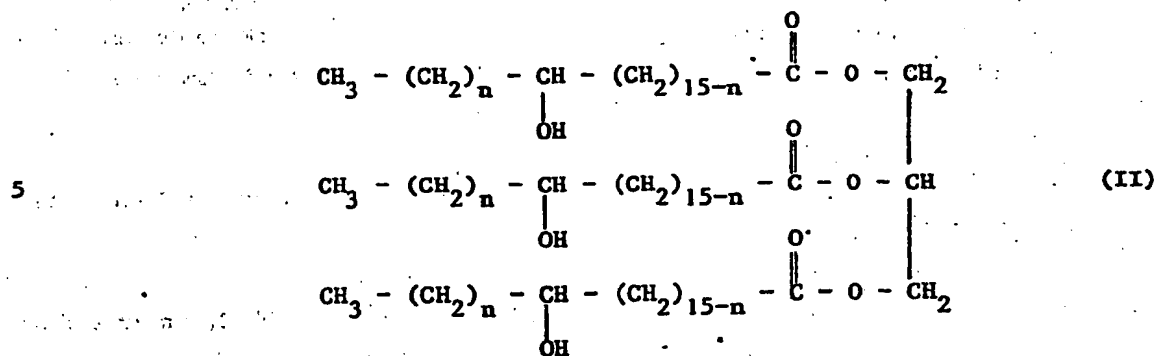
- acétylation de l'hydroxystéarate d'éthyl-2' hexyle obtenu par l'anhydride acétique, en présence de chlorure d'acétyle comme catalyseur.

- 25 Le rendement de ce procédé est toutefois relativement faible. De plus, pour améliorer les qualités organoleptiques des produits finals, il est nécessaire de les soumettre à une distillation moléculaire, opération délicate et extrêmement coûteuse.

- 30 Un autre inconvénient de ce procédé réside dans le fait que dans l'étape d'acétylation, il est nécessaire d'opérer en présence de chlorure d'acétyle, composé toxique et fortement corrosif. L'utilisation de ce dernier oblige par conséquent à disposer d'installations étanches et constituées par un matériau non corrosif.

- 35 La présente invention a donc pour but de remédier à tous ces inconvénients et pour ce faire, elle propose un procédé qui consiste en la succession d'étapes suivantes :

- transestérification du triglycéride de formule :

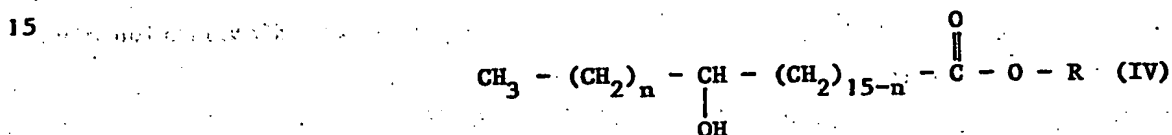


10 par un alcool de formule :

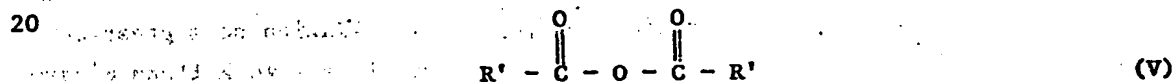


formules dans lesquelles R et n ont la même signification que dans la formule (I), et

- acylation de l'hydroxystéarate d'alkyle de formule :



obtenu à l'étape précédente, par un anhydride d'acide de formule :



dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (I).

Les deux étapes ci-dessus sont effectuées en présence d'un catalyseur constitué par un ester de titane ou de zirconium, de formules $\text{Ti}(\text{OR}'')_4$ et $\text{Zr}(\text{OR}'')_4$ respectivement, R'' étant un groupe alkyle comportant de préférence plus de 8 atomes de carbone.

Les acylstéarates d'alkyle obtenus par mise en oeuvre du procédé ci-dessus peuvent être purifiés par adsorption sur un mélange charbon actif - terres de diatomées, et décolorés par un traitement au perhydrol et au chlorite de sodium.

L'un des modes de réalisation préférés de l'invention consiste dans la préparation des acylstéarates d'alkyle répondant à la formule (I) et dans laquelle R représente un radical éthyl-2 hexyle et R' représente un radical méthyle. Dans ce mode particulier, l'alcool de formule (III) est l'éthyl-2 hexanol et l'anhydride d'acide de formule (V) est l'anhydride acétique.

La préparation suivante est donnée à titre d'exemple pour illustrer l'invention.

EXEMPLE : Préparation de l'acétoxy-12 stéarate d'éthyl-2' hexyle

40 **1ère étape :** Hydroxy-12 stéarate d'éthyl-2' hexyle.

On introduit dans un réacteur muni d'un agitateur et d'une colonne de

reflux, 840 kg d'huile de ricin hydrogénée (contenant environ 99 % de triglycéride de l'acide ricinoléique hydrogéné) et 558 kg d'éthyl-2 hexanol. On ajoute 7,2 kg de titanate de stéaryle en tant que catalyseur.

On procède alors comme suit :

- 5 a) On chauffe le mélange sous agitation et sous atmosphère d'azote à une température de 185° C pendant deux heures.
- b) On refroidit alors rapidement le mélange.
- c) Lorsque la température a suffisamment baissé et atteint 90° C, on introduit 1 300 l d'eau et on agite pendant 15 minutes environ.
- 10 d) On laisse alors reposer le mélange obtenu et on élimine l'eau glycerineuse par décantation.

On répète les opérations a, b, c, d jusqu'à ce que le pourcentage de glycérol récupéré soit au minimum 99 % de la valeur théorique déterminée par rapport au poids d'huile de ricin hydrogénée mise en oeuvre.

- 15 On élimine alors de l'ester formé l'excès d'alcool par distillation sous vide à 165° C et sous 1 mm/Hg.

• 2ème étape : Acétoxy-12 stéarate d'éthyl-2' hexyle

A l'ester obtenu à l'étape précédente, on ajoute 300 kg d'anhydride acétique et on porte à reflux pendant 3 heures.

- 20 On élimine ensuite l'excès d'anhydride par distillation sous pression réduite (1 mm/Hg ; 145° C). Le produit restant est alors lavé à l'eau bicarbonatée afin d'éliminer les dernières traces d'acide et d'anhydride acétique.

• 3ème étape : Décoloration et finition du produit

- 25 On sèche l'acétoxystéarate d'éthyl-2' hexyle obtenu à l'étape précédente à 80° C sous vide. On élimine alors le titanate de stéaryle par adsorption sur charbon actif et sur terres de diatomées, en introduisant 9 kg de charbon actif et 36 kg de terres de diatomées dans le réacteur et en agitant l'ensemble sous atmosphère d'azote à 80° C pendant 1 heure. Le mélange est alors filtré sur filtre presse.

- 30 On réintroduit le filtrat dans un réacteur et on ajoute 36 kg de perhydrol à 200 volumes.

On élève la température à 80 - 90° C et on la maintient pendant une heure. Ensuite, on introduit directement 6 kg de chlorite de sodium en solution dans l'eau et on agite l'ensemble pendant une heure.

- 35 On élimine le perhydrol et le chlorite de sodium par lavages répétés à l'eau bicarbonatée et on sèche l'acétoxystéarate d'éthyl-2' hexyle sous vide pendant 45 mn à 80° C.

- 40 On obtient ainsi, avec un rendement d'environ 92 %, l'acétoxystéarate d'éthyl-2' hexyle se présentant sous la forme d'un produit huileux, ne rancissant pas à l'air, de couleur champagne clair avec les caractéristiques suivantes :

2374290

- . Point de congélation commençante : - 20° C
- . Point d'ébullition : 165° C sous 10⁻² mm Hg
- . Indice d'acide : < 2
- . Indice d'iode : < 2
- 5 . Indice de peroxyde : < 3 millimolécules/kg
- . Cendres sulfuriques : < 0,5 %

Les autres composés de formule (I) sont préparés conformément au mode opératoire décrit ci-dessus, mais en utilisant comme source de triglycéride, les suifs ou graisses végétales ou animales convenables, ainsi que les alcools et anhydrides d'acide appropriés.

Les produits selon la présente invention s'avèrent particulièrement intéressants :

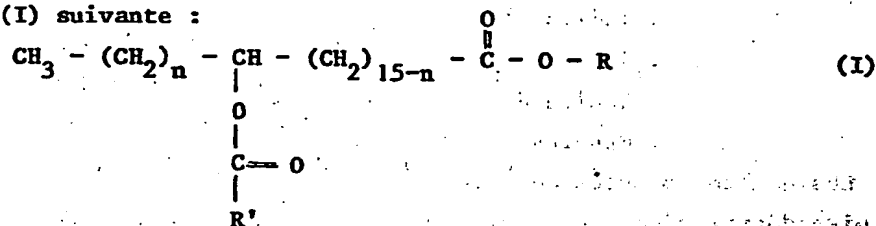
- en pharmacie, à la fois comme agent solvant et comme agent de protection de certains principes actifs tels que antibiotiques, vitamines, etc. ... et
- 15 - en dermatologie comme agent de remplacement des huiles de type perhydrosqualène.

A titre d'exemple, on indique ci-après une composition possible pour une crème de nuit :

- 15 % d'acétoxy-12 stéarate d'éthyl-2'hexyle selon l'invention ;
- 20 - 2 % de paraffine ;
- 4 % d'huile de lanoline ;
- 6 % de lanoline hydrogénée ;
- 3 % de cire d'abeille ;
- 1,5 % d'acide stéarique ;
- 25 - 2,5 % de monostéarate de glycérol ;
- 6 % de myristate d'isopropyle ;
- 2 % de monostéarate de polyéthylèneglycol PEG 200 %
- 0,2 % d'hydroxyde de potassium
- 6 % de propylène glycol ;
- 30 - parfum et conservateur jouant notamment le rôle d'antibiotiques.
- QSP 100 eau permittée.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'acyloxystéarates d'alkyle répondant à la formule (I) suivante :

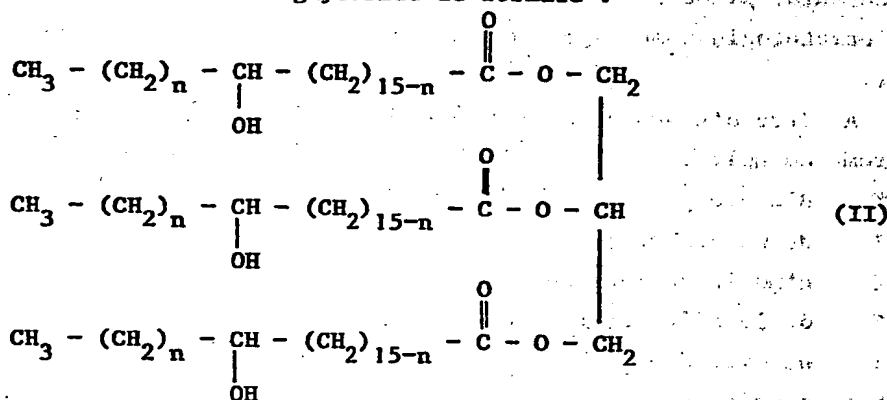


dans laquelle :

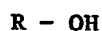
- R représente un groupe alkyle comportant de 6 à 15 atomes de carbone,
- R' représente un groupe alkyle comportant de 1 à 3 atomes de carbone, et
- n vaut 5, 6, 7 ou 8,

caractérisé en ce qu'il comprend la succession d'étapes suivantes :

- transestérification du triglycéride de formule :

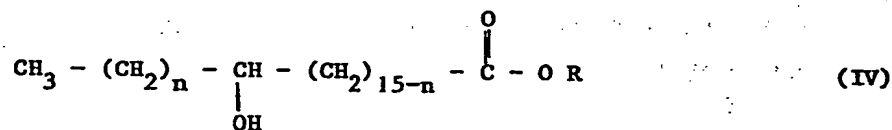


par un alcool de formule :



formules dans lesquelles R et n ont la même signification que dans la formule (I) et :

- acylation de l'hydroxystéarate d'alkyle de formule :



obtenue à l'étape précédente, par un anhydride d'acide de formule :



dans laquelle R' a la même signification que dans la formule (I)

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un radical éthyl-2 hexyle et R' représente un radical méthyle.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que n est égal à 5.

5 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les étapes de transestérification et d'acylation sont effectuées en présence soit d'un ester de titane, soit d'un ester de zirconium répondant respectivement à la formule $Ti (OR'')_4$ et $Zr (OR'')_4$ dans lesquelles R'' représente un groupe alkyle.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que R'' comporte plus de 8 atomes de carbone.

10 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R'' est le groupe stéaryle.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que les composés de formule (I) sont purifiés par adsorption sur un mélange charbon actif - terres de diatomées et décolorés par traitement au perhydrol et au chlorite de sodium.

15 8. A titre de supports de produits actifs dans les préparations pharmaceutiques, les acyloxystéarates d'alkyle obtenus selon l'une quelconque des revendications précédentes.

100-443887-100

... 1999

1. The first of these is the fact that the United States is a free country. This means that we have a government of the people, by the people, and for the people. We have a system of checks and balances that prevents any one branch of government from becoming too powerful. We have a Bill of Rights that protects the freedoms of speech, religion, and assembly. We have a system of justice that is fair and impartial. We have a system of education that is free and compulsory. We have a system of health care that is universal. We have a system of social security that provides for the elderly and the disabled. We have a system of public housing that provides for the homeless. We have a system of public transportation that provides for the poor. We have a system of public utilities that provides for the basic needs of the population. We have a system of public safety that provides for the protection of the people. We have a system of public health that provides for the well-being of the population. We have a system of public culture that provides for the enrichment of the people. We have a system of public life that provides for the participation of the people in the affairs of the community. We have a system of public values that provides for the guidance of the people. We have a system of public virtues that provides for the improvement of the people. We have a system of public virtues that provides for the improvement of the people. We have a system of public virtues that provides for the improvement of the people.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.

SECRET

1. The first of these is the fact that the majority of the population of the region is of Indian descent. This is a fact which has been recognized by the Government of the Republic of Colombia, and which has led to the creation of the Special Administrative Region of the Cauca, with the aim of promoting the development of the region and the well-being of its inhabitants.

1. The first of these is the fact that the Government has not been able to secure the necessary funds to carry out its policy of non-alignment. This is due to the fact that the Government has not been able to secure the necessary funds to carry out its policy of non-alignment.

Journal of Management Studies, 20(6), 791-806.

1. The first step in the process is to identify the problem or issue that needs to be addressed. This involves gathering information and understanding the context of the problem.